Weltorganisation für geistiges eigentum

Internationales Bûro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) (51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 92/17435

C07C 59/68

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

15. Oktober 1992 (15.10.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP92/00704

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. März 1992 (30.03.92)

(30) Prioritätsdaten:

P 41 11 026.9

5. April 1991 (05.04.91)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEH-RINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WOLFF, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Clignet Str. 4, D-6800 Mannheim 1 (DE). KUEHNLE, Hans-Frieder [DE/DE]; Silcher Weg 6, D-6940 Weinheim (DE).

(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent) IIS päisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE CARBOXYLIC ACIDS AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM

(54) Bezeichnung: OPTISCH AKTIVE CARBONSÄUREN SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

R1-A-CH-COOH

(I)

Y-B-R2

(57) Abstract

The present invention relates to R and S carboxylic acids of formula (I) in which: R1 is an aryl, aryloxy, arylthio, arylsulphinyl, arylsulphonyl or arylamino radical in which the aryl components may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C₁-C₈ alkylamino or di-C₁-C₈-alkylamino; R₂ is an aryl radical which may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C₁-C₈ alkylamino or di-C₁-C₈-alkylamino; is a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphatic radical with 3 to 10 carbon atoms which may be interrupted by a hereful control of the contro tero atom provided that no hetero atom adjoins an unsaturated aliphatic carbon atom; Y is the groups -S(O)n- or -O-; n is the numbers 0, 1 or 2; and B is a valency mark or a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphalic radical with 1 to 5 carbon atoms; and their physiologically acceptable salts and esters. The present invention also relates to medicaments containing the compounds of formula (1) for the treatment of diabetes, prediabetes and especially maturity-onset diabetes. In addition, the substances of the invention exhibit a marked lipid-reducing action and are thus also suitable for the treatment of fat metabolism complaints.

WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/17435 C07C 59/68 Áĺ (43) internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Oktober 1992 (15.10.92)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP92/00704

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. März 1992 (30.03.92)

(30) Prioritätsdaten:

P 41 11 026.9

5. April 1991 (05.04.91)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEH-RINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WOLFF, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Clignet Str. 4, D-6800 Mannheim 1 (DE). KUEHNLE, Hans-Frieder [DE/DE]; Silcher Weg 6, D-6940 Weinheim (DE).
- (74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, BR, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), EI, FR (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent) IIS

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

päisches Patent). US.

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE CARBOXYLIC ACIDS AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM

(54) Bezeichnung: OPTISCH AKTIVE CARBONSÄUREN SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(I)

(57) Abstract

The present invention relates to R and S carboxylic acids of formula (1) in which: R1 is an aryl, aryloxy, arylthio, arylsulphinyl, arylsulphonyl or arylamino radical in which the aryl components may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C_1 - C_8 alkylamino or di- C_1 - C_8 -alkylamino; R_2 is an aryl radical which may be substituted by one or more radicals from the group hydroxy, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino, C_1 - C_8 alkylamino or di- C_1 - C_8 -alkylamino; c_8 is a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphatic radical with 3 to 10 carbon atoms which may be interrupted by a hetero atom provided that no hetero atom adjoins an unsaturated aliphatic carbon atom; Y is the groups -S(O)n- or -O-; n is the numbers 0, 1 or 2; and B is a valency mark or a straight or branched-chain, saturated or unsaturated aliphalic radical with 1 to 5 carbon atoms; and their physiologically acceptable salts and esters. The present invention also relates to medicaments containing the compounds of formula (I) for the treatment of diabetes, prediabetes and especially maturity-onset diabetes. In addition, the substances of the invention exhibit a marked lipid-reducing action and are thus also suitable for the treatment of fat metabolism complaints.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind R- und S-Carbonsäuren der Formel (I), in welcher R₁ einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylaminorest, wobei die Arylteile jeweils durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein können; R₂ einen Arylrest, der durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein kann; A einen geradkettigen oder verzeigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen ist, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen soll; Y die Gruppen -S(O)_n- oder -O-; n die Zahlen 0, 1 oder 2 und B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet; sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und insbesondere zur Behandlung von Altersdiabetes. Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen Substanzen eine ausgeprägte lipidsenkende Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

TA	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolci
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgica	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen .
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumlinica
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	ıτ	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SB	Schweden
œ	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Sonogal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
Ci.	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	-	LK	Sri Lanka	TG	Togo
-	Kamerun Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CS			Monaco		
DE•	Deutschland	MC			
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML.	Mali		

Optisch aktive Carbonsäuren sowie diese enthaltende Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind R- und S-Carbonsäuren der Formel I

in welcher

- R₁ einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-, Arylsulfonyl- oder Arylaminorest, wobei die Arylteile jeweils durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein können,
- R₂ einen Arylrest, der durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈- Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein kann,
- A einen geradkettigen oder verzeigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoff- atomen, der gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen ist, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen soll,
- Y die Gruppen $-S(0)_n$ oder -0-,

- n die Zahlen 0, 1 oder 2 und
- B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die Verbindungen der Formel I enthalten, zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes und insbesondere zur Behandlung von Altersdiabetes. Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen Substanzen eine ausgeprägte lipidsenkende Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen.

In den Patentanmeldungen WO-A-87/00521 und EP-A-0,279,162 sind Carbonsäuren der Formel I beschrieben, wobei sich die in diesen Anmeldungen enthaltenen Ausführungsbeispiele ausschließlich auf die Herstellung von Racematen beziehen. Die dort beschriebenen Verbindungen besitzen als gemeinsames Strukturelement einen Substituenten in alpha-Stellung zur Carboxylfunktion. Diese Carbonsäuren weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Insbesondere sind sie geeignet, eine verminderte Insulinsensitivität, wie sie bei diabetischer Stoffwechsellage auftritt, wieder zu normalisieren.

Überraschend wurde nun gefunden, daß bei diesen Substanzen, die bisher nur als Racemate bekannt waren, die Wirkung hauptsächlich einem der Enantiomeren, vorzugsweise der linksdrehenden Form, zugeschrieben werden kann. Durch Auswahl geeigneter optisch reiner R- oder S-Isomere gelingt es, die gewünschte pharmakologische Wirkung bereits bei einer Dosis zu erreichen, die sich gegenüber der weniger wirksamen Form um den Faktor 4-100 verringert hat. Dies ist insbesondere deshalb von großem therapeutischen Nutzen, da bei der Verabreichung des pharmakologisch aktiven Isomers anstelle des Racemats die eventuell auftretenden Nebenwirkungen entfallen, die der pharmakologisch

unwirksamen Form zugeschrieben werden können. Somit kann eine deutliche Erhöhung der therapeutischen Breite erreicht werden. Dies hat den Vorteil, daß die pharmakologisch aktiven Isomere in deutlich geringeren Dosen im Vergleich zu den Racematen (Faktor 4-50, in einigen Fällen bis zu Faktor 100) appliziert werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich insbesondere zur Herstellung von Antidiabetica zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus, vor allem des Typs II bzw. Typ-IIb. Damit ist es erstmals gelungen, die periphere Insulinresistenz beim Typ-II-Diabetiker zu beeinflussen. Hierbei spielt nach derzeitigen Erkenntnissen die Verwertungsstörung von Insulin und Glucose als eine der Hauptursachen des Altersdiabetes eine große Rolle. Durch diese Verwertungsstörung wird eine Hyperinsulinämie hervorgerufen, die wiederum als Risikofaktor für die Entstehung makroangiopathischer Komplikationen gilt. Untersuchungen mit adipösen Typ-II-Diabetikern zeigten, daß sich mit den erfindungsgemäßen Substanzen sowohl die Glucose- als auch die Insulinspiegel senken ließen. Aufgrund ihres besonderen Wirkmechanismus haben die Substanzen weiterhin einige Vorteile: Sie verursachen keine Hypoglykämien und können, da sie auch den Insulinspiegel reduzieren, das Arterioskleroserisiko des Typ-II-Diabetikers senken. Sie eignen sich daher auch zur Prophylaxe vor aterosklerotischen Erkrankungen. Außerdem besitzen sie einen positiven Einfluß auf erhöhte Blutdruckwerte und bewirken eine Senkung der Triglycerid- und Cholesterinspiegel.

Unter Arylresten werden in allen Definitionen aromatische Kohlenstoffwasserstoffe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatome verstanden, bevorzugt die Phenyl- und Naphthylgruppe.

Unter substituierten Arylresten werden in allen Definitionen solche aromatische Kohlenstoffe mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen verstanden, die in einer oder mehreren Positionen eine Hydrox-yl, Halogen-, C1-C8-Alkyl-, C1-C8-Alkoxy-, Trifluermethyl-,

Cyano-, Nitro- oder gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C1-C8-Alkyl substituierte Aminogruppe tragen. Bevorzugt tragen die jeweiligen "Aryl"-teile ein, zwei oder drei der oben genannten Substituenten. Bevorzugt kommen solche "Alkyl"-teile in Frage, die 1-6, insbesondere 1-4 C-Atome besitzen, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Butyl, t-Butyl oder Neopentyl. Besonders bevorzugte Arylteile sind der Phenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-t-Butylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 2-Methoxyphenyl-, 3-Trifluormethylphenyl- und der 4-Chlorphenylrest.

Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom.

Für unverzweigte aliphatische Gruppen A kommen insbesondere die folgenden Alkylengruppen bzw. die durch ein Heteroatom X unterbrochenen Alkylengruppen in Frage:

a) $-(CH_2)_0$ - mit o = 3-10 bzw. $-(CH_2)_p$ -X- $(CH_2)_q$ - mit p = 2-8 und q = 1-6,

wobei o, p und q ganze Zahlen bedeuten, die Summe von p und q nicht größer als 10 sein darf und X ein Sauerstoffoder Schwefelatom oder die Gruppe NH bedeutet.

b) $-CH_2-X-(CH_2)_q-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C=C-CH_2-$, $-C=C(CH_2)_p-$,

worin p, q und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Bevorzugt bedeutet R_1 dann einen Arylrest.

Als verzweigte aliphatische Reste kommen zum Beispiel in Betracht $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ und $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, wobei R_1 dann bevorzugt einen Arylrest bedeutet.

Unter einer Alkylengruppe B sind insbesondere die Reste $-(CH_2)_r$ -, $-CH_2$ - CH_2 -

Die Verbindungen der Formel I könner als freie säure oder in Form der physiologisch unbedenklichen Salze mit starken oder schwachen Basen, wie z.B. Natronlauge, Kalilauge oder Ammoniak, vorliegen. Als physiologisch unbedenkliche Salze kommen insbesondere Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze (sowie gegebenenfalls Salze mit blutzuckersenkenden Biguaniden) in Frage. Die Carboxylgruppe kann auch mit niederen Alkoholen, wie z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Ester umgewandelt werden. Die von den Carbonsäuren der allgemeinen Formel I abgeleiteten Ester enthalten als Alkoholkomponente niedere einwertige Alkohole mit 1-6 C-Atomen, von denen Methanol, Ethanol und n-Butanol bevorzugt sind, sowie mehrwertige Alkohole mit 2-6 C-Atomen, wie z.B. Glycerin, oder Alkohole mit anderen funktionellen Gruppen, wie z.B. Ethanolamin.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung der R- und S-Isomere von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I, indem man

- in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit optisch aktiven Basen, wie z. B. Ephedrin, umsetzt und die entstandenen diastereomeren Salze durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation oder Fest-Flüssig-chromatographie, trennt und die Säuren wieder freisetzt,
- b) in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch eines niederen Esters von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem Enzym wie Esterase oder Lipase enantioselektiv spaltet oder
- c) in an sich bekannter Weise eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II

in welcher R_1 und A die oben angegebenen Bezeichnungen besitzen und X eine Abgangsgruppe wie z.B. Halogen oder einen Sulfonsäureester, wie z.B. die Trifluormethylsulfonyloxy- oder 4-Chlorphenylsulfonyloxygruppe, und R_3 einen C_1-C_8 -Alkylrest bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

$$H-Y-B-R_2$$
 (III),

in welcher B und R_2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y S oder O bedeutet, umsetzt und die erhaltenen Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I im Anschluß daran durch Verseifen in die freien Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt und gegebenenfalls die Derivate mit Y = S in an sich bekannter Weise durch Oxidation des Schwefels in Derivate mit Y = SO bzw. SO_2 überführt.

Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man

a) optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV

in welcher R_1 , A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, halogeniert oder sulfoniert, oder

b) racemische Gemische von Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R₃ Wasserstoff bedeutet und R₁ und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, über diastereomere Salze mit optisch aktiven Basen, wie z. B. Ephedrin, in an sich bekannter Weise trennt, die Säuren wieder freisetzt und durch Verestern in die optisch aktiven Ester der allgemeinen Formel II überführt.

Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind erhältlich durch

a) stereoselektive Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel V nach an sich bekannten Verfahren (H.C. Brown, G.G. Pai und P.K. Jadhav, J.Am.Chem.Soc. 1984, (106), 1531)

R1-A-CO-COOR3

(V),

in welcher R_1 , A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen oder

b) durch Trennung racemischer Gemische von Verbindungen der allg. Formel IV, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet und R_1 und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, über diastereomere Salze mit optisch aktiven Basen und anschließende Freisetzung und Überführung der optisch aktiven Säuren der allgemeinen Formel IV in die gewünschten Ester mit den oben angegebenen Bedeutungen für R_3 .

Die Herstellung des racemischen Gemisches von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist in den Patentanmeldungen WO-A-87/00521 und EP-A-0,279,162 beschrieben.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und

Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten die R- und S-Isomere von folgenden Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Ester, insbesondere die linksdrehenden (-)-Isomere.

- 1. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxyjpentansäure
- 2. 2-(4-Methylphenoxy)-4-(2-phenylethoxy) buttersäure
- 3. 4-[2-(4-Chlorphenyl)ethoxy]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-buttersäure
- 4. 4-[2-(4-Chlorphenyl) ethylamino]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)-phenoxy] buttersäure
- 5. 5-(4-Chlorphenylmethoxy)-2-(4-methylphenoxy)pentansäure
- 6. 2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-6-phenoxyhexansäure
- 7. 6-(2-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy) hexansäure
- 8. 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-cyanophenoxy) hexansäure
- 9. 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-dimethylaminophenoxy)hexansäure
- 10. 6-(4-Fluorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy) hexansäure
- 11. 6-(4-Hydroxyphenoxy)-2-(4-methylphenoxy) hexansäure
- 12. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenylthio]-6-phenoxyhexansäure
- 13. 6-(4-Chlorphenylthio)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure
- 14. 6-(4-Chlorphenylsulfonyl)-2-(4-methylphenoxy) hexansäure
- 15. 6-(4-Chlorphenylsulfonyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-hexansäure
- 16. 6-(4-Chlorphenylsulfonamido)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)-phenoxy]-hexansaure
- 17. 6-(4-Chlorphenylamino)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-hexansäure
- 18. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-phenylheptansäure
- 19. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(4-methylphenyl)-heptansäure
- 20. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-[4-(1.1-dimethylethyl)-phenyl]-heptansäure
- 21. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-butylphenoxy) heptansäure
- 22. 2-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-7-(4-chlorphenyl)-heptansäure
- 23. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1.3.3-tetramethylbutyl)phenoxy]heptansäure
- 24. 2-(4-Chlorphenoxy)-7-(4-chlorphenyl) heptansäure
- 25. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(3.5-dimethyl-4-hydroxyphenoxy)-heptansäure

- 26. 2-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenoxy]-7-(4-chlor-phenyl)heptansäure
- 27. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenoxy)heptansäure
- 28. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethoxy)phenoxy]heptansäure
- 29. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(3-trifluormethylphenoxy)heptansäure
- 30. 7-(3.5-Dimethyl-4-hydroxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)-heptansäure
- 31. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(3.5-dimethyl-4-hydroxyphenyl)-heptansäure
- 32. 7-[3.5-Bis-(1.1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure
- 33. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenoxy]-7-(3-trifluormethylphenyl)-heptansäure
- 34. 7-(2-Dimethylaminophenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure
- 35. 2-[4-(1.1-Dimethylethyl)phenylthio]-7-phenylheptansäure
- 36. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenylthio]-heptansäure
- 37. 7-(4-Chlorphenyl)-2-[2-(4-methylphenyl)ethylthio]heptansäure
- 38. 2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]-8-phenyloctansäure
- 39. 8-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)octansäure
- 40. 8-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)octansaure

(+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz

Eine Lösung von 145 g (0.373 mol) racemischer 7-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Esohexan wird mit einer Lösung von 61.6 g (0.373 mol) (1R,2S)-(-)-Ephedrin in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan versetzt. Es kristallisiert langsam ein Niederschlag, den

man 3 mal aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 100.9 g (49 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1R,2S)-(-)-Ephedrin]salz, D: -6.9° (c = 1 %, Methanol).

100 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)phenoxy]heptansäure-(1R,2S)-(-)-Ephedrin]salz werden unter Eiskühlung und Rühren in 250 ml 2 N Salzsäure eingetragen und das Gemisch mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Man erhält 70.2 g (quant. Ausb.) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure, farbloses Öl, D: + 13.5° (c = 1 %, Methanol).

Ein Gemisch von 70 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure, 200 ml Ethanol und
70 ml Wasser wird unter Rühren tropfenweise mit 90 ml 2 N
Natronlauge versetzt. Man rührt, bis eine klare Lösung entstanden ist und dampft das Ethanol ab.

Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt, mit Kohle geklärt und zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 68.6 g (93 % d.Th.) (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, amorphes Pulver, D: $+11.9^{\circ}$ (c = 1 %, Methanol).

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus (1R,2S)-(-)-Ephedrin und

- b) rac. 6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure (+)-6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, Fp. >300° C.

- rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure

 (+)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, Fp. >270° C, D: +6.7° (c = 1 %,
 Methanol).
- d) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]heptansäure
 (+)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz.
- e) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-1(1.1-dimethyl-ethyl)phenoxy]pentansäure
 (+)-5-(4-chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxylpentansäure-Natriumsalz.

(-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy] heptansäure-Natriumsalz

Eine Lösung von 145 g (0.373 mol) racemischer 7-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure in einem Gemisch von 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan wird mit einer Lösung von 65 g (0.373 mol) (1S,2R)-(+)-Ephedrin Hemihydrat in einem Gemisch aus 50 ml Essigsäureethylester und 150 ml Isohexan versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 99.8 g (48 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1S,2R)-(+)-Ephedrin]salz, D: +6.8° (c = 1 %, Methanol).

99.5 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-[(1S,2R)-(+)-Ephedrin]salz werden in Analogie zu Beispiel 1 mit 2 N Salzsäure in die freie Säure überführt. Ausbeute: 69.8 g (quant. Ausb.) (-)-7-(4-

Chlorphenyl) -2-[4-(1.1-dimethylethyl) phenoxy] heptansäure, farbloses Öl, D: <math>-13.7 (c = 1 %), Methanol).

69.8 g (0.18 mol) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)phenoxy]heptansäure werden in Analogie zu Beispiel 1 mit 2 N Natronlauge in das Natriumsalz überführt. Ausbeute: 69.9 g (95 % d.Th.) (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethyl-ethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, amorphes Pulver, D: -11.3° (c = 1 %, Methanol).

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus (15,2R)-(+)-Ephedrin und

- a) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure
 (-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäureNatriumsalz, Fp. 290-292° C, D: -6.5° (c= 1 %, Methanol)
- b) rac. 6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptan-säure

 (-)-6-Phenoxy-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäureNatriumsalz, Fp. >300° C, D: -2.6° (c = 1 %, Methanol)
- rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure

 (-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz, Fp. >270° C, D: -7.5° (c = 1 %,
 Methanol)
- d) rac. 7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]heptansäure
 (-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1-methylethyl)phenoxy]heptansäure-Natriumsalz.
- e) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]pentansäure
 (-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1.1-dimethylethyl)phenoxy]pentansäure-Natriumsalz.

(+)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure

Man versetzt eine Lösung von 28.5 g (82 mmol) racemischer 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure in 165 ml Essigsäureethylether mit einer Lösung von 13.5 g (82 mmol) (1R,2S)-(-)-Ephedrin in 165 ml Essigsäureethylester. Nach Animpfen scheiden sich langsam Kristalle ab, die abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert werden. Diese Kristalle trägt man unter Rühren und Eiskühlung in 100 ml 1 N Salzsäure ein und extrahiert das Gemisch mit Essigsäureethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 12.6 g (44 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (+)-6-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure, Fp. 72-73°C, D: +5.2° (c = 1 %, Methanol).

In analoger Weise erhält man aus

- a) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-phenoxy)heptansäure, Fp. 80°C, D: +13.0° (c = 1 %, Methanol)
- b) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure, Fp. 58-60°C, D: +62.1° (c = 1 %, Methanol).
- c) rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4pentinsäure und (1R,2S)-(-)-Ephedrin (+)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure, Fp. 133136°C, D: +21.3°C (c = 1 %, Methanol).

(-)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure

Man versetzt eine Lösung von 24.0 g (69 mmol) racemischer 6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure in 140 ml Essigsäureethylester mit einer Lösung von 11.4 g (69 mmol) (1S,2R)-(+)-Ephedrin in 140 ml Essigsäureethylester. Nach Animpfen scheiden sich langsam Kristalle ab, die abgesaugt und 3 mal aus Essigsäureethylester umkristallisiert werden.

Diese Kristalle trägt man unter Rühren und Eiskühlung in 100 ml 1 N Salzsäure ein und extrahiert das Gemisch mit Essigsäure- ethylester. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Den Rückstand verreibt man unter Isohexan. Ausbeute: 11.1 g (46 %, bezogen auf eingesetztes Racemat) (-)-6-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)hexansäure, Fp. 72-74°C, D: -5.2° (c = 1 %, Methanol).

In analoger Weise erhält man aus

- a) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methyl-phenoxy)heptansäure, Fp. 79.5°C, D: -13.1° (c = 1 %, Methanol).
- b) rac. 7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure, Fp. 59-61° (c = 1 %, Methanol).
- rac. 5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4pentinsäure und (1S,2R)-(+)-Ephedrin (-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-4-pentinsäure, Fp. 134136°C, D: -21.8° (c = 1 %, Methanol).

Nachfolgend werden Ergebnisse von pharmakologischen Tests beschrieben, welche beispielhaft die unterschiedliche Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Enantiomerenpaare dokumentieren.

Methode:

Die blutglukosesenkende Wirkung der Substanzen wurde an ob/ob-Mäusen mit hereditär-übergewichtigem Typ-II-Diabetes und bestehender Insulin-Resistenz bestimmt. Die Testsubstanzen wurden über 5 Tage hinweg als Suspension in einer Tylose-Lösung an gefütterte Tiere (n=10) verabreicht. Am fünften Tag wurden die Tiere getötet und aus dem gewonnenen Blut die Blutglukose-Konzentration bestimmt.

Die Ergebnisse in Tabelle 1 sind als prozentuale Senkung gegenüber einer mitgeführten Kontrollgruppe (n=10) aufgeführt.

Tabelle 1: Blutglucosesenkung

Verbindung (Bsp.Nr.)	Dosis (mg/kg)	Blutglukose- Senkung (%)	Signi- fikanz
1	30	17	n.s.
2	30	89	p<0.01
3	25	3	n.s.
4	25	51	p<0.01
3a	100	31	n.s.
4a	100	88	p<0.01
2a	25	113	p<0.01
2c	25	91	p<0.01

n.s.= nicht signifikant, da p>0.05

Patentansprüche

1. R- und S-Carbonsäuren der allgemeinen Formel I

in welcher

- R₁ einen Aryl-, Aryloxy-, Arylthio-, Arylsulfinyl-,
 Arylsulfonyl- oder Arylaminorest mit 6-14 Kohlenstoffatomen, wobei die Arylteile durch einen oder
 mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Trifluormethyl, Cyano, Nitro,
 Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino
 substituiert sein können,
- R₂ einen Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, der durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkoxy, Tri-fluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₈-Alkylamino oder Di-C₁-C₈-Alkylamino substituiert sein kann,
- einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 3-10 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder die Gruppe S(0)n mit n = 0, 1 oder 2 oder -NH- unterbrochen ist und eine Kettenlänge von mindestens 3 C-Atomen besitzt, mit der Maßgabe, daß an einem ungesättigten aliphatischen Kohlenstoffatom kein Heteroatom stehen soll,
- Y die Gruppen $-S(0)_n$ oder -0,

- n die Zahlen 0, 1 oder 2 und
- B einen Valenzstrich oder einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen

bedeutet, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Ester mit 1-8 C-Atomen.

- 2. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ einen Phenyl-, Phenoxy-, Phenylthio-, Phenylsulfinyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenylaminorest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkoxy- und Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, insbesondere der 4-Chlorphenyl- oder 2-Methoxyphenylrest.
- 3. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ einen Phenylrest bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy-, C₁-C₈-Alkyl-, C₁-C₈-Alkoxy- und Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, insbesondere der 4-Methylphenyl- oder 4-tert.-Butylphenylrest.

- 5. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß B einen Valenzstrich oder die Gruppe -(CH₂)_r- mit r = 1-5, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C=C- oder -CH=CH- bedeutet.
- 6. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Sauerstoffatom bedeutet.
- 7. R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Sauerstoffatom und B einen Valenzstrich bedeutet.
- 8. Carbonsäurederivate der Formel I gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Verbindungen:
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylthio)heptansäure
 - (-)-5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenylsulfonyl)-pentinsäure
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methylphenoxy)heptansäure
 - (-)-6-(4-Chlorphenoxy)-2-(4-methylphenoxy)hexansaure
 - (-)-7-(4-Chlorphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure

(-)-2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenoxy]-6-phenoxyhexansäure

(-)-7-(2-Methoxyphenyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-heptansäure

sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder C_1 - C_6 -Alkylester.

- 9. Verfahren zur Herstellung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit optisch aktiven Basen umsetzt und die entstandenen diastereomeren Salze durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation oder Fest-Flüssigchromatographie, trennt und die Säuren wieder freisetzt,
 - b) in an sich bekannter Weise ein racemisches Gemisch eines niederen Esters von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem Enzym wie Esterase oder Lipase enantioselektiv spaltet oder
 - c) in an sich bekannter Weise eine optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II

$$R_1$$
-A-CH-COOR₃ (II),

X S-Isomer oder

R-Isomer

in welcher R1 und A die oben angegebenen Be-

zeichnungen besitzen und X eine Abgangsgruppe wie z.B. Halogen oder einen Sulfonsäureester und R_3 einen niederen C_1 - C_8 -Alkylrest bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

H-Y-B-R2

(III),

in welcher B und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y S oder O bedeutet, umsetzt und die erhaltenen Ester der Verbindungen der allgemeinen Formel I im Anschluß daran durch Verseifen in die freien Carbonsäuren der allgemeinen Formel I überführt

und gegebenenfalls die Derivate mit Y = S in an sich bekannter Weise durch Oxidation des Schwefels in Derivate mit Y = SO bzw. SO_2 überführt.

- 10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine R- oder S-Carbonsäure der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8, sowie pharmazeutisch übliche Träger- oder Zusatzstoffe.
- 11. Verwendung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln mit blutzuckersenkender Wirkung.
- 12. Verwendung von R- und S-Carbonsäuren der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes, Altersdiabetes oder Fettstoffwechselerkrankungen, insbesondere von Atherosklerose oder Adipositas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

	•	PCI/EP	92/00/04
A. CL	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Int	:.c1 ⁵ : c 07 c 59/⊴8		
ľ	to International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ication and IPC	•
	LDS SEARCHED		
	ocumentation searched (classification system followed by classification s	vmhole)	
		ишось	
Int	.ci.5: c 07 c		•
Documental	tion searched other than minimum documentation to the extent that such d	ocuments are included in	the fields seembed
		· ·	mo ricins sesteffen
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data base and,	where practicable, search	terms used)
			·
2 2000			***************************************
C. DOCO	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of th	e relevant passages	Relevant to claim N
X	EP, A, 0 279 162 (BOEHRINGER MANNHEIM G	MDEI)	1 0 10 10
	24 August 1988	MDCI)	1,8,10-12
	cited in the application		·
	see page 4, line 55 - line 57		
	see page 9, line 6 see page 10, line 36; claims 1,7-10		
	500 page 10, 1116 30, Ctatill 1, 1-10		
Y	DE B 2 122 272 /2772 724 7		
•	DE, B, 2 122 273 (WILLIAM H. RORER INC. see column 6, line 21 - line 41; claims	16 March 1972	1,9-12
1	o, allo di line di, cialib	1,5	٠.
(
Y	DE, A, 2 651 500 (ALBERT ROLLAND S.A.) 2	26 May 1977	1,9-12
	see page 7, line 27 - page 8, line 3; cl	aims 1,2,8	
J		·	
j		·	
j			
	-		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Further	documents are listed in the continuation of Box C.	atent family annex.	• •
	ategories of cited documents: "T" later documents	nent published after the inter	national filing date or priori
A" document to be of p	defining the general state of the art which is not considered and a	ot in conflict with the applicate or theory underlying the	ation but cited to understan
B" earlier do	cument but published on or after the international filing date "X" document	of particular relevance; the	claimed invention cannot b
cited to e	stablish the publication date of another station as all station as	novel or cannot be conside the document is taken alone	ered to involve an inventiv
abecrat te	ason (as specified) "Y" document	of particular relevance; the to involve an inventive a	claimed invention cannot b
IDCEUS	combined t	with one or more other such doug to a person skilled in the	ocuments, such combinatio:
the priorit	hadrenes brios so mo internement runts oute but 16161 16161	nember of the same patent i	•
ate of the ac		of the international searc	
	1000 (00 00 00)	•	
12 J	une 1992 (12.06.92) 23 June	1992 (23.06.92)	
ime and mai	ling address of the ISA/ Authorized offic	er	
El seco	noon Potont OSSI		•
euro _l csimile No.	pean Patent Office Telephone No.		
	210 (second sheet) (July 1992)		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. SA

9200704 57827

This assex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in ne way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 12/06/92 The European Patent Office is in ne way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0279162	24-08-88	DE-A- 3700729 AU-B- 605821 AU-A- 1019988 JP-A- 63174948	21-07-88 24-01-91 04-08-88 19-07-88
DE-B-2122273	16-03-72	US-A- 3864384 CA-A- 992075 CA-A- 1017749 CH-A- 565760 CH-A- 563333 DE-A- 2162038 FR-A, B 2100632 FR-A, B 2128277 FR-A- 2279386 FR-A, B 2282867 FR-A- 2279387 GB-A- 1382267 GB-A- 1355681 US-A- 3821268 US-A- 3821268 US-A- 3825587 US-A- 3825587 US-A- 3825553 US-A- 3867435 US-A- 3969401 US-A- 3969401 US-A- 3969401 US-A- 3917846 US-A- 3917846 US-A- 3917846	04-02-75 29-06-76 20-09-77 29-08-75 30-06-75 17-08-72 24-03-72 20-10-72 20-02-76 20-02-76 29-01-75 05-06-74 28-06-74 28-06-74 23-07-74 28-06-74 23-07-74 18-02-75 13-07-76 15-02-77 08-07-75 04-11-75 02-03-76
DE-A-2651500	26-05-77	FR-A- 2331336 AU-A- 1951676 BE-A- 848310 CH-A- 598179 FR-A, B 2381017 GB-A- 1561561 JP-A- 52093726 LU-A- 76183 NL-A- 7612515 US-A- 4148915	10-06-77 18-05-78 12-05-77 28-04-78 15-09-78 27-02-80 06-08-77 03-06-77 17-05-77

Internationales Akteazaiches

L KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen stad alle auszegeben) Nach der Internationalen Patentkinssifikation (IPC) oder nach der automalen Klassifikation und der IPC Int.K1. 5 C07C59/68 IL RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recharchierter Mindesturüfstoff 7 <u>Klassifikationesymbole</u> **Elessifikationssytem** CO7C Int.K1. 5 Recherchierte nicht zum Mindestpräftstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen 8 IIL EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Kennzeicheung der Veröffentlichung 11 , zoweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Telle 12 Betr. Anspruch Nr.11 1,8, EP,A,O 279 162 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 24. , , X 10-12 August 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 4, Zeile 55 - Zeile 57 siehe Seite 9, Zeile 6 siehe Seite 10, Zeile 36; Ansprüche 1,7-10 DE,B,2 122 273 (WILLIAM H. RORER INC.) 16. Marz 1,9-12 1972 siehe Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 41; Ansprüche 1,3 DE,A,2 651 500 (ALBERT ROLLAND S.A.) 26. Mai 1,9-12 siehe Seite 7, Zeile 27 - Seite 8, Zeile 3; Ansprüche 1,2,8 * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10: "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen An-meldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Annseldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfändung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "A" Veröffentlichung, die den nilgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusaben ist "E" Elteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem interna-tionalen Anneldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritissanspruch zweifelhaft erscheinen zu isszen, oder durch die das Veröffentlichungsfatzen einer anderen im Racherchenbericht ge-nannten Veröffentlichung beiegt werden soll oder die sas einem anderen bezonderen Grund angegeben ist (wie ausgefahrt) "X" Vertiffentlichung von bezonderer Bedeutung; die bezaspruch-te Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätig-keit berahend betrachtet werden Veröffentlichung von besonderer Bedestung; die beunspruch-te Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit be-rahend betrachtet werden, wunn die Veröffentlichung mit einer oder meneren anderen Veröffentlichungen dieser Kats-gorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheltegend ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenberung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anzeidein-tum, aber nach dem beauspruchten Prioritätsdatum veröffent-licht worden ist "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist IV. BESCHEINIGUNG Absorbeistern der internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlasses der internationalen Recherche 23 JUN 1992 12.JUNI 1992 Unterschrift des bevollmächtigten Bedlengistes Internationale Recherchenhehlrde KLAG M.J. **EUROPAISCHES PATENTAMT**

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP SA 9200704 57827

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdelaumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

12/06/92

Im Rocherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0279162	24-08-88	DE-A- 3700729 AU-B- 605821 AU-A- 1019988 JP-A- 63174948	24-01-91 04-08-88
DE-B-2122273	16-03-72	US-A- 3864384 CA-A- 992075 CA-A- 1017749 CH-A- 565760 CH-A- 563333 DE-A- 2162038 FR-A, B 2108277 FR-A- 2279386 FR-A, B 2282867 FR-A, B 2282867 FR-A- 2279387 GB-A- 1385267 GB-A- 1355681 US-A- 3821268 US-A- 3852323 US-A- 3825587 US-A- 3825587 US-A- 3825553 US-A- 3867435 US-A- 3969401 US-A- 3969401 US-A- 3917846 US-A- 3941821	29-06-76 20-09-77 29-08-75 30-06-75 17-08-72 24-03-72 20-10-72 20-02-76
DE-A-2651500	26-05-77	FR-A- 2331336 AU-A- 1951676 BE-A- 848310 CH-A- 598179 FR-A, B 2381017 GB-A- 1561561 JP-A- 52093726 LU-A- 76183 NL-A- 7612515 US-A- 4148915	10-06-77 18-05-78 12-05-77 28-04-78 15-09-78 27-02-80 06-08-77 03-06-77 17-05-77 10-04-79